

Aspectos inmunogenéticos de la tuberculosis pulmonar

Joaquín A. Zúñiga Ramos*

Lina Edith Pérez*

Verónica Quiroz*

Gilberto Vargas-Alarcón‡

Andrea García§

Romualdo Olvera§

Carmen Navarroll

Ángel Camarena¶

Julio Granados**

Moisés Selman Lamall

Palabras clave: Tuberculosis, susceptibilidad genética, genes HLA, complejo principal de histocompatibilidad.

Key words: Tuberculosis, genetic susceptibility, BLA genes, major histocompatibility complex.

RESUMEN

La tuberculosis tiene una elevada tasa de morbilidad y causa aproximadamente 3 millones de muertes cada año en todo el mundo. Los estudios de la infección por *M. tuberculosis* han revelado la presencia de factores ambientales y genéticos determinantes en la fisiopatogenia de la tuberculosis.

Algunos genes como los del sistema HLA y el TNF- α localizados dentro del complejo principal de histocompatibilidad, entre otros, se han asociado con la susceptibilidad a la tuberculosis en distintos grupos étnicos. En la población mexicana se ha observado que la susceptibilidad a la tuberculosis pulmonar está determinada por los alelos HLA-DRB1*1501, HLA-DQA1*0101 y DQB1*0501. Por otro lado, los individuos con mutaciones en el gen del receptor 1 de IFN- γ tienen defectos en el control de infecciones causadas por micobacterias. Hay otros genes que parecen estar involucrados en la susceptibilidad o resistencia a la tuberculosis, algunos de ellos son el receptor de la vitamina D, el gen NRAM-1 o el gen de la proteína quimiotáctica de macrófagos (MCP-1), entre otros. El estudio de los marcadores genéticos polimórficos en la tuberculosis es importante para definir los mecanismos de susceptibilidad a la infección o a la progresión clínica de la enfermedad.

* Servicio de Infectología, INER.

‡ Sección de Biología Celular, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". México, D.F.

§ Departamento de Epidemiología, INER.

¶ Investigación y Fibrosis Pulmonar, INER.

¶ Inmunología, INER.

** Departamento de Inmunología y Reumatología, Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", México D.F.

Correspondencia:

Joaquín A. Zúñiga Ramos.

Servicio de Infectología. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Calzada de Tlalpan 4502, colonia Sección XVI, México, D.F., 14080.

Tel. 5666 45 39 Ext. 272 y 283

Trabajo recibido: 22-VI-2000; Aceptado: 26-X-2000

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) has a high rate of morbidity and accounts for approximately 3 million yearly deaths. *M. tuberculosis* infection studies have revealed the presence of determining environmental and genetic factors in the pathophysiology of TB. Some genes

localized within the major histocompatibility complex (MHC), such as systems HLA and TNF- α among others have been associated to TB susceptibility in various ethnic groups. In the Mexican population, susceptibility to pulmonary TB is determined by the alleles HLA-DRB1*1501, HLA-DQA1*0101 and DQB1*0501. On the other hand, mutations in the IFN- γ receptor 1 gene have been associated with lack of defense to mycobacterium infection. Furthermore, the receptor gene for vitamin D, the NRAMP-1 gene or the macrophage chemotactic protein gene (MCP-1) also seem to be related to genetic susceptibility or resistance to TB. Polymorphic genetic marker studies in TB are important to define the mechanisms of susceptibility to infection and of the clinical course of the disease.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es la principal causa de muerte en el mundo¹⁻³. Se calcula que aproximadamente un tercio de la población mundial está infectada con el *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), bacteria que causa la tuberculosis (TB). Desde la aparición de cepas de Mtb resistentes a drogas y de la pandemia a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la TB se ha convertido nuevamente en un problema serio de salud pública en el mundo^{2,3}.

La infección por Mtb da como resultado una variedad importante de condiciones, desde la infección asintomática, tuberculosis pulmonar progresiva (TBP), tuberculosis extrapulmonar y la muerte. Al parecer, solamente del 5 al 10% de los individuos infectados con Mtb desarrollan la enfermedad en algún momento de su vida y el 90% restante nunca progresa a la enfermedad activa. Las estadísticas actuales estiman que entre los años 2000 y 2020, se infectarán aproximadamente mil millones de personas, 200 millones desarrollarán la enfermedad activa y 35 millones morirán a causa de la TB^{2,3}. En México, los nuevos casos de TB registrados hasta la semana 32 del año 2000 (20-26 del mes de agosto) eran alrededor de 9,627, mil casos menos que los registrados en 1999 a la misma fecha (10,770 casos). Según cálculos de la Organización Mundial de la Salud y de la Dirección General de Epidemiología/SSA se calcula que en el país hay aproximadamente 40,000 casos de TBP actualmente⁴. Los estados con mayor incidencia son Veracruz y Guerrero con 1,250 y 823 nuevos casos respectivamente.

La progresión a la TB es el resultado de la interacción entre factores ambientales, factores del huésped y, características de la cepa de Mtb. En general, un nivel socioeconómico bajo, la presencia de alguna condición que afecte la función normal del sistema inmune (infección por VIH, desnutrición o tratamiento inmunosupresor) aumentan la probabilidad de que un individuo infectado con Mtb desarrolle TB activa. Además, la virulencia de la cepa de Mtb puede superar la capacidad del sistema inmune para controlar la infección, dando como resultado el desarrollo de TB activa. El perfil genético de un individuo

sin duda puede determinar la aparición de la enfermedad activa⁵⁻⁷. Hay evidencias de la participación de varios genes en la susceptibilidad o en la protección a la progresión de la enfermedad en el humano⁶. Una pista importante en la búsqueda del gen candidato o de un grupo de genes que controlen la progresión a la enfermedad es el hecho de que la resistencia a la progresión de la enfermedad está asociada con el desarrollo de una respuesta celular tipo Th1 efectiva en contra de la micobacteria⁸⁻¹¹. En este aspecto, se sabe que la IL-12 y el IFN- γ son factores determinantes en el desarrollo de una respuesta celular efectiva al Mtb y que las mutaciones en los receptores de estas citocinas se han asociado con infecciones diseminadas por Mtb^{10,11}.

En muchos estudios se han descrito diferencias en la infección y en el desarrollo de TB entre diversos grupos étnicos¹² y en cepas de animales de laboratorio¹³, además de la concordancia de la enfermedad entre gemelos monocigóticos¹⁴ y la agregación familiar¹⁵.

Por otro lado, los genes HLA se han asociado con el desarrollo de TB en distintos grupos étnicos, el alelo que específicamente se ha asociado con la susceptibilidad a TBP es el HLA-DR2¹⁶⁻¹⁸. Los genes del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) parecen tener un papel importante en la patogénesis de la TB, incluyendo la formación de granulomas y la contención de la infección¹⁹. Esta revisión pretende discutir aspectos actuales de la inmunogenética de la TB, en donde se analizará la importancia de distintos genes relevantes en la respuesta inmune y en el control del Mtb, así como los posibles mecanismos inmunológicos e inmunogenéticos relacionados con la susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad activa.

La infección por *M. tuberculosis* y la tuberculosis activa como rasgos controlados por varios genes

Distintos genes han sido relacionados con el control de la progresión a la TB clínicamente activa⁵⁻⁸. Se desconoce si la susceptibilidad o resistencia a la progresión es un rasgo poligénico donde se involucran varios genes con un efecto pequeño pero equivalente o bien, un rasgo controlado por uno o dos genes. También se desconoce si esos genes interactúan y si es el caso, cómo lo hacen para inducir la susceptibilidad o resistencia a la progresión de la enfermedad. Los análisis de ligamiento en familias (segregación combinada, análisis de ligamiento y análisis de parejas de hermanos) así como las pruebas de transmisión/desequilibrio, han sugerido la presencia de al menos tres regiones en el genoma determinantes en la susceptibilidad a la enfermedad: 1) Las regiones de clase II y de clase III del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) localizado en el brazo corto del cromosoma 6; 2) la región 2q33-q37 (brazo largo del cromosoma 2), donde se localiza el gen NRAMP-1; 3) la región 17p11.2-q25 donde se localiza el gen NOS2A así como los genes MCP-1, MCP-2 y MCP-3. Otra región que parece ejercer un efecto importante en la susceptibilidad a la infección y progresión a TB es la que está localizada en el cromosoma 12q13-14, donde se encuentra localizado el gen del receptor 3 de la vitamina D (VDR)^{5,6,20}.

La respuesta inmune en la tuberculosis

La TB es una enfermedad granulomatosa, el papel de este mecanismo está enfocado al confinamiento de bacilos que se multiplican activamente dentro de una estructura granulomatosa. La reacción granulomatosa es la manifestación de una respuesta de hipersensibilidad de tipo tardío a los antígenos de la micobacteria²¹⁻²³. Esta reacción se encuentra mediada inicialmente por macrófagos (respuesta inmune natural) y posteriormente por células T CD4+ de tipo 1 (células Th1) y por células T citotóxicas CD8+. La capacidad natural de los macrófagos para eliminar a los bacilos intracelulares y producir IL-12 son mecanismos importantes de la inmunidad natural contra el Mtb. Dichas células fagocitan y eliminan micobacterias y otros microorganismos por una serie de mecanismos de producción de óxido nítrico y otros reactantes activos del oxígeno^{24,25}. En respuesta a la infección por Mtb, los macrófagos producen IL-12 la cual es un importante mediador en el desarrollo de una respuesta tipo Th1 y una reacción de hipersensibilidad de tipo tardío, cruciales en el control de la infección. Además, la IL-12 promueve la producción de IFN- γ por parte de células T CD4+, T CD8+ y células NK, que forman parte de la respuesta inmune de tipo-1²⁶⁻²⁸. Tanto el IFN- γ como la IL-12 son esenciales para el desarrollo de células T CD8+ y células T doble negativas restringidas a CD1 así como de células citotóxicas CD8+ restringidas a MHC clase I capaces de matar a macrófagos infectados por Mtb.

Estudios recientes han mostrado la importancia de las mutaciones o deleciones en los genes de los receptores de IL-12 e IFN- γ en el control de la infección, todo esto al observarse que la herencia de los defectos genéticos en los receptores están asociados con TB diseminada²⁹⁻³². De esta manera, la IL-12 proporciona un vínculo importante entre la inmunidad natural temprana y posteriormente, el reconocimiento antígeno-específico que caracteriza a la inmunidad adquirida o adaptativa.

Muchas moléculas codificadas por genes polimórficos pueden alterar la producción de IL-12, por lo tanto la regulación del lazo que existe entre IL-12 e IFN- γ nos da la oportunidad de establecer un mecanismo potencial para el desarrollo de una respuesta inmune efectiva capaz de controlar la infección por Mtb y la progresión a la enfermedad clínicamente activa.

Los genes del complejo principal de histocompatibilidad

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC) está formado por un grupo de genes, algunos de ellos relacionados entre sí desde el punto de vista funcional y estructural. En el humano, el MHC se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 específicamente en la banda 6p21.3. Este complejo ocupa aproximadamente 4,000 kilobases de DNA y está dividido en tres regiones designadas como región de clase I, de clase II y de clase III que en conjunto contienen aproximadamente unos 120 loci³³.

En la región de clase I, se encuentran los loci del sistema HLA-A, -B, -C, -E, -F, -G, MICA y MICB, entre otros. La región HLA de clase II está clasificada en cinco familias:

HLA-DP, -DN, -DM, -DO, -DQ y -DR. En cada familia hay dos tipos de loci A y B, los cuales codifican polipéptidos o cadenas α y β respectivamente, la función de las moléculas HLA de clase I es la de presentar péptidos procesados al receptor de células T CD8+, mientras que la función de las moléculas de clase II es la presentación de péptidos a las células T CD4+ colaborando de manera importante en la generación de la respuesta inmune adaptativa.

Finalmente, la región de clase III contiene varios genes que están involucrados en la inmunidad, entre éstos destacan los genes que codifican a los componentes iniciales de la cascada del complemento como el C4, C2 y el factor B, así como los genes del factor de necrosis tumoral y linfotóxica. Además, hay otros genes como los de las proteínas de choque térmico, la 21-hidroxilasa, la sintetasa valil-tRNA, entre otros³⁴.

Los loci del complejo principal de histocompatibilidad en la tuberculosis pulmonar

Los genes del MHC presentan un elevado grado de polimorfismo y debido a su relevancia en el proceso de regulación de la respuesta inmune se han asociado con la susceptibilidad a diversas patologías autoinmunes como el lupus eritematoso generalizado (LEG) y la diabetes mellitus insulino-dependiente (DMID)³⁵, pero también en la susceptibilidad a enfermedades infecciosas como la infección por el VIH³⁶, el *H. capsulatum*³⁷ y el *M. tuberculosis*⁷, entre otras.

La presión selectiva generada por los agentes infecciosos mantiene un cambio continuo desde el punto de vista evolutivo en los genes HLA, por lo que estos genes en la actualidad tienen muchos alelos y conforman el sistema más polimórfico del genoma humano.

Desde que se conoce el papel del HLA en la regulación de la respuesta inmune, se ha estudiado la posible asociación entre los genes HLA y la TBP en distintas poblaciones. Algunos estudios realizados con metodologías a nivel serológico (ensayo de microlinfocitotoxicidad), han reportado la asociación entre TBP y el alelo HLA-DR2 en grupos étnicos de la India, Indonesia y Rusia¹⁶⁻¹⁸. Otros estudios realizados en individuos originarios de Camboya, han detectado asociaciones con el HLA-DQB1*0503⁷. En la India, se ha observado que el HLA-DR2 se encuentra en el 51% de los pacientes con TBP en relación con el 36% de los individuos sanos. Adicionalmente, en este trabajo se observó que el 82% de los pacientes con TBP que no tuvieron respuesta al tratamiento fueron HLA-DR2 positivos³⁸. Es importante mencionar que la resistencia a drogas ocurre cuando la población bacteriana en las lesiones es grande a pesar del uso de un fármaco específico. Las micobacterias resistentes a fármacos a través de mutaciones cromosómicas desarrollan mecanismos de escape o prevención del daño metabólico inducido por drogas, probablemente por una disminución en la permeabilidad a los fármacos en la pared celular, menor afinidad de los sitios de acción de los fármacos o la pérdida de enzimas activadoras de fármacos³⁹. En este contexto, el papel del HLA-DR2 en la falta de respuesta al tratamiento anti-TB o

en la generación de mutantes resistentes a fármacos no está claro. Sin embargo, los inmunomoduladores como el IFN- γ recombinante parecen incrementar la eficacia de la terapia en etapas tempranas de la TB⁴⁰.

En la población mexicana, los estudios moleculares han revelado la asociación entre los alelos HLA-DQA1*0101, DQB1*0501 y DRB1*1501 con la TBP⁴¹. De manera interesante, los pacientes con la co-infección por VIH y TB no muestran dichas asociaciones, sugiriendo la relevancia de esos marcadores en la susceptibilidad a TB. Por otro lado, los alelos HLA-DQB1*0402, HLA-DR4 y HLA-DR8 parecen estar relacionados con un efecto protector⁴¹. Mediante estudios basados en la estructura cristalina de las moléculas HLA de clase II, se sabe que los residuos de aminoácidos de los péptidos antigénicos se acomodan en pequeñas cavidades llamadas pockets localizadas en la región captadora del péptido de la molécula HLA⁴². Esos pockets o cavidades son importantes en la especificidad de cada uno de los alelos de moléculas HLA. Esta diferenciación en la especificidad de cada uno de los alelos HLA es crucial para la interpretación de las asociaciones entre HLA y enfermedad porque las mutaciones puntuales en el gen que codifica para esta región de las moléculas HLA es determinante en la presentación efectiva de ciertas secuencias de péptidos antigénicos provenientes de agentes infecciosos. En el caso del HLA-DQB1*0503, el alelo se caracteriza por un cambio en la posición 57 de la cadena β . En este sitio ocurre un cambio de una valina que es un aminoácido neutro e hidrofóbico por un ácido aspártico, el cual está cargado negativamente. Obviamente estos cambios influyen directamente en las características físico-químicas de las cavidades o pockets, lo cual tendrá un efecto directo en la capacidad de la molécula HLA-DQB1*0503 para presentar ciertos péptidos. Es probable que esta molécula presente de manera deficiente, péptidos provenientes de micobacterias y por lo tanto tener un efecto deletéreo sobre la respuesta inmune contra esos microorganismos⁴³.

El TNF- α es una citocina inducible que posee actividad proinflamatoria, catabólica e inmunoestimulante⁴⁴. Específicamente, induce la producción de IL-1⁴⁵, prostaglandina E, colagenasa⁴⁶, así como la activación de neutrófilos⁴⁷, inducción de la expresión de HLA de clase I y II⁴⁸, proliferación de linfocitos T y linfocitos B y síntesis de inmunoglobulinas^{49,50}.

La principal fuente de TNF- α son los macrófagos activados, pero también lo producen las células endoteliales, las células NK y los linfocitos T y B, entre otras^{51,52}.

El gen que codifica para el TNF- α (TNFA) está localizado en la región de clase III del MHC⁵³; hacia el telómero, el locus del TNF- α está delimitado por el locus HLA-B y hacia el centrómero por el locus HLA-DR. En vista de la localización cromosómica, los efectos biológicos y la implicación en la inflamación, se ha propuesto que el polimorfismo del gen del TNF- α es relevante en la patogénesis de diversas enfermedades infecciosas y autoinmunes^{54,55}. Recientemente, se han descrito variantes polimórficas en la región promotora del gen estructural TNF- α , las cuales influyen en el nivel de producción de la citocina. El primer polimorfismo se encuentra en la posi-

ción -308, la cual es una mutación puntual en la que la presencia de guanina define la variante TNF1 (la más común) y la presencia de adenina determina la variante TNF2 (menos frecuente)⁵⁶. El segundo polimorfismo radica en la posición -238 donde también la substitución de guanina por adenina define las variantes TNFG y TNFA respectivamente⁵⁷. Se ha demostrado que el alelo TNF2 tiene una mayor actividad transcripcional y consecuentemente producción elevada de TNF- α en los individuos que portan este gen y al parecer éste forma parte del haplotipo extendido HLA-A1-B8-DR3-DQ2^{56,57}.

En realidad hay pocos estudios donde se analice el papel de los polimorfismos del TNF- α en pacientes con TB, se ha sugerido que el alelo TNF2 no está asociado con la susceptibilidad a TBP y que este alelo al igual que en otras poblaciones parece estar en desequilibrio genético con el HLA-DR3 aunque no se describen los patrones de producción de TNF- α en pacientes con relación a individuos sanos⁷. En un estudio reciente se analizaron las frecuencias del polimorfismo TNF2 en 78 pacientes de Camboya con el diagnóstico de TBP. La frecuencia de TNF2 en los pacientes fue del 7.0% (11/156 alelos) y en los controles de 8.3% (8/96 alelos). En este trabajo se concluye que el HLA-DQB1*0503, es el alelo relevante en la susceptibilidad de esta población, aunque se sugiere realizar más estudios en cuanto a la distribución de los alelos de TNF ya que no se detectaron diferencias significativas en la distribución del alelo TNF2 entre los pacientes con TBP y controles sanos⁷.

Por otro lado, los estudios inmunológicos en pacientes con infecciones recurrentes por micobacterias han mostrado que hay defectos importantes en la producción del TNF- α en respuesta a la endotoxina y a un defecto en la sobreexpresión de esta citocina en respuesta al IFN- γ ⁵⁸. Lo anterior obliga a pensar que el polimorfismo TNF2 en el promotor de TNF- α , podría ser importante en la limitación del desarrollo de infecciones por micobacterias, debido a la sobreproducción de TNF en individuos con ese alelo, lo cual podría significar un efecto protector del TNF2. Es importante recordar que el TNF2 está en desequilibrio genético con el HLA-DR3, por lo que es necesario analizar la segregación de los haplotipos extendidos.

Otros genes importantes en la susceptibilidad a tuberculosis

Gen de la proteína 1 de macrófagos asociada a la resistencia natural. El gen que codifica para la proteína 1 de macrófagos asociada a la resistencia natural (NRAMP-1), se ha relacionado con la resistencia a la infección por Mtb en los modelos murinos^{59,60}. El gen NRAMP-1 en el humano se expresa únicamente en los macrófagos y la proteína tiene un papel importante en el transporte de cationes divalentes como Mn 2+, Zn 2+ y Fe 2+ al interior del compartimento fagolisosomal⁶¹, lo cual facilita el proceso de acidificación dentro de dicha estructura. El descenso del pH provoca la transformación de algunos compuestos nitrogenados en ácido nitroso, posteriormente óxido nítrico y otros compuestos nitrogenados altamente reactivos y tóxicos que suelen ser letales para muchos microorganismos intracelulares²⁵.

Actualmente se conocen cuatro variantes del gen NRAMP-1⁶² y se han asociado significativamente con la susceptibilidad a TBP en pacientes africanos. Aunque el efecto de este polimorfismo parece afectar menos al humano que al ratón, estas evidencias deben estimular los estudios de población para definir claramente la variación funcional del NRAMP-1 y su relevancia en otras enfermedades infecciosas y en la respuesta inmune⁶.

Proteína quimiotáctica de macrófagos de tipo 1

La proteína quimiotáctica de macrófagos (MCP) inhibe la producción de IL-12 por los monocitos humanos⁶³ e induce el desarrollo de linfocitos Th2⁶⁴, e incrementa la susceptibilidad a la infección por Mtb en ratones⁶⁵. La familia de las proteínas quimiotácticas de monocitos (MCP-1, MCP-2 y MCP-3) son quimiocinas involucradas en el proceso de reclutamiento de macrófagos durante un proceso inflamatorio⁶⁶. La MCP-1 es la más representativa de esta familia⁶⁷. Las proteínas MCP están codificadas por una pequeña familia de genes inducibles que se encuentran codificados en el cromosoma 17 (17q11.2-q21.1)^{67,68}. Este grupo de genes es polimórfico, en el caso del gen MCP-1 se detectó un polimorfismo en la región promotora del gen MCP-1 (posición -2518), que provoca su mayor producción⁶⁹. Como se menciona, la función de MCP-1 es importante en la infección por Mtb, principalmente en la regulación de la producción de IL-12^{70,71}. Los monocitos

de pacientes con TB espontáneamente expresan mayores niveles de RNA mensajero y de la proteína MCP-1, en relación con individuos sanos PPD positivos⁷⁰.

IFN- γ

El IFN- γ induce la activación celular por la unión a un complejo de receptores que consiste al menos de dos subunidades: la subunidad que se une al IFN- γ (receptor 1 de IFN- γ) y un factor accesorio transmembranal codificado en el cromosoma 21 (receptor 2 de IFN- γ). Ambos componentes del receptor son necesarios para una transducción normal de señales (Figura 1A). La unión del IFN- γ con el receptor 1 induce la formación de un dímero entre las dos cadenas de dicho receptor, el que se asocia con el receptor 2 de IFN- γ . Posteriormente las cinasas de proteínas conocidas como Jak 1 y Jak 2 que están asociadas con el dominio intracelular de los receptores 1 y 2 de IFN- γ son activadas por fosforilación en el momento de la unión del IFN- γ con el complejo de receptores. Como resultado de este proceso la tirosina en la posición 457 del receptor 1 de IFN- γ , se fosforila para formar un sitio de unión de la proteína de traducción de señales y de activación de transcripción (Stat 1 α), que después de la fosforilación y homodimerización se disocia del complejo receptor de IFN- γ ⁷². Finalmente, el dímero Stat 1 α es translocado al núcleo e interactúa con las secuencias de las regiones promotoras de los genes inducibles por el IFN- γ para su transcripción (Figura 1B).

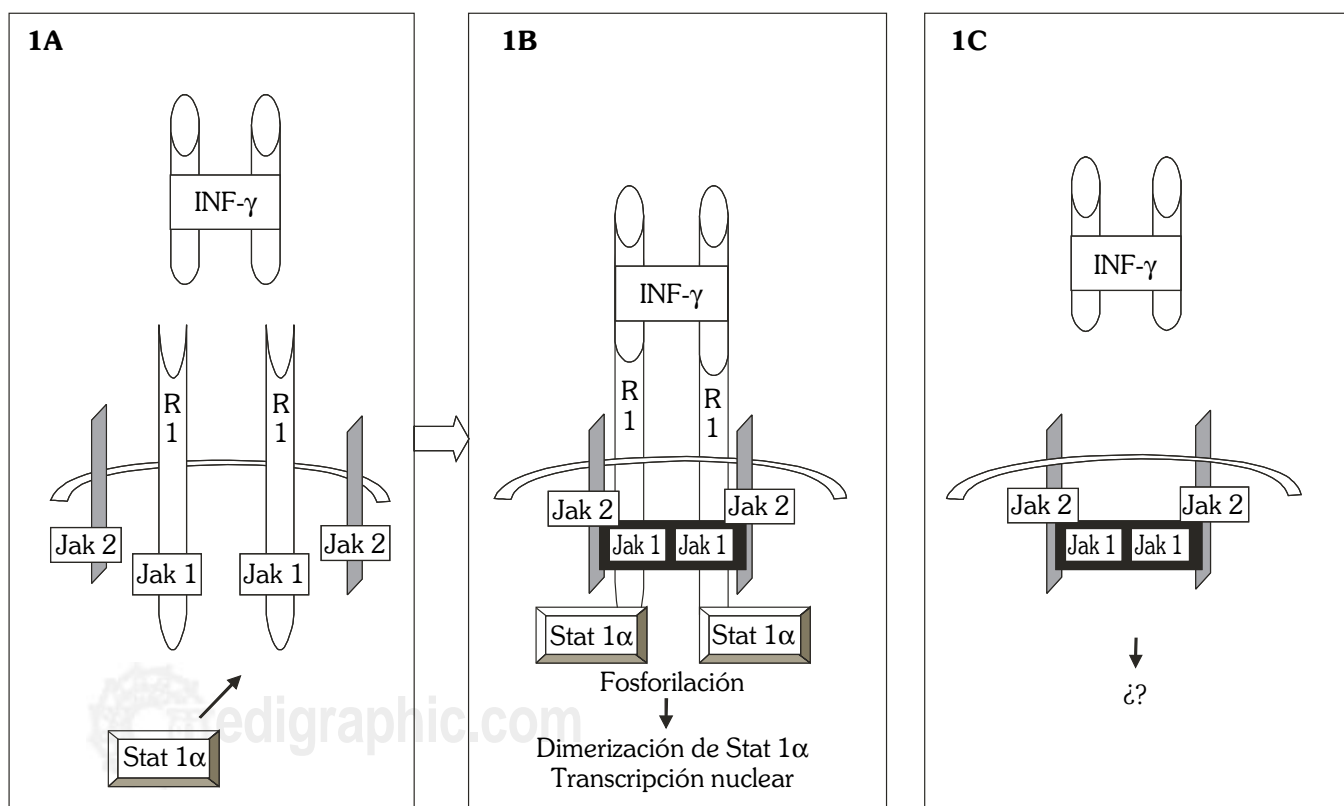


Figura 1 (A, B y C). Modelo de transductores de señales en el complejo IFN- γ y sus receptores.

Recientemente se han descrito mutaciones en el gen del receptor 1 de IFN- γ , una de ellas en la posición 395 donde se observa una substitución de A por C, lo cual da como resultado la generación de un codón de paro y la producción de una proteína truncada a quien le hace falta la región transmembranal de 23 aminoácidos y la región intracitoplásmica de 221 aminoácidos^{29,30,74}.

En los pacientes con la mutación, el principal defecto inmunológico es la falta de capacidad del IFN- γ para estimular la producción de TNF- α por parte de los macrófagos y también se han observado anomalías en el procesamiento y presentación de antígenos (Figura 1C)^{30,72,73}. La deficiencia de la expresión del receptor 1 de IFN- γ en la membrana de células con el gen mutante se ha demostrado con anticuerpos monoclonales y citometría de flujo³⁰. Se sabe que la forma de herencia de esta mutación es autosómico recesivo, lo cual indica que el individuo que presenta la anomalía generalmente es homocigoto para la mutación, por lo que ambos padres (muy probablemente) fueron heterocigotos y heredaron el gen mutante a su progenie^{30,74}. Actualmente se cuenta con datos importantes acerca del papel del IFN- γ en la regulación de la función de los macrófagos para el control de microorganismos intracelulares, incluyendo micobacterias, salmonellas y leishmanias⁷⁵. El IFN- γ que es producido por células T y células NK induce la activación de los macrófagos, dando como resultado la producción de IL-1 y TNF- α ⁷⁶ y un aumento de la presentación antigénica⁷⁷, una mayor producción de óxido nítrico^{24,78} e intermediarios que reaccionan con el oxígeno^{25,79}.

Los macrófagos activados con IFN- γ son capaces de limitar el crecimiento de micobacterias *in vitro* y parece haber un efecto sinérgico entre IFN- γ y TNF- α ⁸⁰. Los ratones knockout para el gen del IFN- γ muestran alteraciones en la formación de productos antimicrobianos y una baja expresión de moléculas HLA de clase II y frecuentemente mueren de infecciones diseminadas por micobacterias^{30,74,81}. Se ha observado que los ratones knockout para el gen del receptor 1 del IFN- γ tienen un fenotipo similar y son susceptibles a infecciones por patógenos intracelulares. Sin embargo, a pesar de estos datos aún no está claro el papel del IFN- γ en la defensa contra las micobacterias en los ratones⁸²⁻⁸⁴.

Se ha observado que el tratamiento con IFN- γ recombinante proporciona una importante mejoría clínica en pacientes con infecciones micobacterianas diseminadas. Por la anterior, el estudio de la vía del IFN- γ es importante para establecer blancos terapéuticos en las infecciones por micobacterias y otros microorganismos⁷⁴.

El gen del receptor de vitamina D

La producción de IL-12 e IFN- γ están reguladas a nivel transcripcional por el receptor de vitamina D (VDR), el cual forma complejos con el receptor retinoide X (RXR) y con la 1,25-Dihidroxivitamina D₃⁸⁵, para unirse a sitios específicos de las secuencias promotoras de los genes IFN- γ , IL-12p40 e IL-12p35^{86,87}. En un estudio reciente realizado en una población africana se encontró una asociación entre el polimorfismo del gen VDR y la tuberculosis⁸⁸. Por otro

lado, se ha observado que el genotipo homocigoto para la variante t del gen VDR se asocia con lepra tuberculoide en donde los individuos con este genotipo producen niveles altos de IFN- γ y desarrollan una respuesta celular eficiente en contra del *M. leprae*^{21,22}. En contraste, la lepra lepromatosa (una forma grave de la lepra caracterizada por una pobre respuesta inmune celular) se ha asociado con el genotipo homocigoto T/T en el locus que codifica para VDR⁸⁸; además, en estos pacientes se encontraron niveles bajos de producción de IFN- γ en respuesta a la infección por *M. leprae*^{21,22}. Lo anterior sugiere una red de interacciones y regulación genética entre distintos loci que podrían estar determinando la ruta de una respuesta inmune específica en relación con distintos microorganismos (en este caso la infección por micobacterias), es probable que estos mecanismos reguladores de la respuesta inmune sean diferentes en otras formas de infección.

CONCLUSIONES

La susceptibilidad genética a la infección y desarrollo de tuberculosis es un punto crucial en el estudio de esta epidemia mundial. Algunos de estos genes como el HLA-DRB1*02 (HLA-DR2) parecen estar asociados a la infección por micobacterias.

Otros genes polimórficos como los del TNF- α , NRAMP-1, IFN- γ proteína quimiotáctica de macrófagos (MCP-1) o del receptor de la vitamina D (VDR) pueden contribuir de manera importante en la fisiopatología de la TB, ya que los mediadores inmunológicos generan los mecanismos de respuesta celular en contra de la infección. Los defectos en la expresión de estos genes ocasionan una serie de alteraciones inmunológicas en las que el sistema inmunológico no es capaz de controlar la proliferación del *Mtb* y de otras micobacterias. Por lo anterior, es necesario realizar estudios de genética poblacional en los que se analice con profundidad la frecuencia de los polimorfismos en diversos genes y establecer su aplicación como marcadores de susceptibilidad a la infección o de progresión clínica a la tuberculosis.

REFERENCIAS

1. WHO. *Report on the TB epidemic*. Geneva, Switzerland: WHO, 1994.
2. WHO. *Global tuberculosis control, communicable diseases*. Geneva, Switzerland: WHO, 1999.
3. WHO. *What is DOTS?, A guide for understand the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS*. Geneva, Switzerland: WHO, 1999.
4. Dirección General de Epidemiología/SSA. *Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica*. Boletín No. 54, Vol. 17, semana 34, 20-26 de agosto 2000.
5. Blackwell JM. *Genetics of host resistance and susceptibility to intramacrophage pathogens: a study of multicausal families of tuberculosis, leprosy and leishmaniasis in north-eastern Brazil*. *Int J Parasitol* 1998; 28: 21-28.
6. Hill AV. *The immunogenetics of human infectious diseases*. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 593-617.
7. Goldfeld AE, Delgado JC, Thim S, Vivana BM, Ugialoro AM, Turbay D, et al. *Association of an HLA-DQ allele with clinical tuberculosis*. *JAMA* 1998; 279: 226-228.

8. Rook GAW, Bloom BR. *Tuberculosis, pathogenesis, protection and control*. Washington DC: American Society for Microbiology Press, 1994: 485-501.
9. Schluger NW, Rom WN. *The host immune response to tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 679.
10. Ellner JJ. *Review: the immune response in human tuberculosis- implications for tuberculosis control*. J Infect Dis 1997; 176: 1351-1359.
11. Stenger S, Modlin RL. *T cell mediated immunity to Mycobacterium tuberculosis*. Curr Opin Microbiol 1999; 2: 89.
12. Stead WW, Senner JW, Reddick WT, Lofgren JP. *Racial differences in susceptibility to infection by Mycobacterium tuberculosis*. N Engl J Med 1990; 322: 422-427.
13. Nakamura RM, Tokunaga T. *Strain difference of delayed type hypersensitivity to BCG and its genetic control in mice*. Infect Immun 1978; 1978: 657-664.
14. Comstock GW. *Tuberculosis in twins: a re-analysis of the prophit survey*. Am Rev Respir Dis 1978; 117: 621-624.
15. Bossik LJ. *On the roles of hereditary and environment in the physiology and pathology of childhood tuberculosis*. Proc Maxim Gorky Medico-Biological Res Inst (Moscow) 1934; 19: 111.
16. Ravikumar M, Dheenadhayalan V, Rajaram K, Lakshmi SS, Kumaran PP, Paramasivan CN, et al. *Associations of HLA-DRB1, DQB1 and DPB1 alleles with pulmonary tuberculosis in south India*. Tuber Lung Dis 1999; 79: 309-317.
17. Dubaniewicz A. *HLA-DR antigens in patients with pulmonary tuberculosis in northern Poland. Preliminary report*. Arch Immunol Ther Exp 2000; 48: 47-50.
18. McNicholl J. *Host genes and infectious diseases*. Emerg Infect Dis 1998; 4: 423-426.
19. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, Triebold KJ, Pfeffer K, Lowenstein CJ, et al. *Tumor necrosis factor- α is required in the protective immune response against Mycobacterium tuberculosis in mice*. Immunity 1995; 2: 561-572.
20. Bellamy R. *Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in africans and variation in vitamin D receptor gene*. J Infect Dis 1999; 179: 721-724.
21. Yamamura M. *Cytokine patterns of immunologically mediated tissue damage*. J Immunol 1992; 149: 1470.
22. Sieling PA, Modlin RL. *Cytokine pattern at the site of mycobacterial infection*. Immunobiology 1994; 191: 378.
23. Flores VPO, Chikunguwo SM, Harris TS, Stadecker MJ. *Role of IL-10 on antigen-presenting cell function for schistosomal egg-specific monoclonal T helper cell responses in vitro and in vivo*. J Immunol 1993; 151: 3192-3198.
24. Bonocini MG, Almeida MG. *Induction of in vitro human macrophage anti-Mycobacterium tuberculosis activity: requirement for IFN-gamma and primed lymphocytes*. J Immunol 1998; 160: 4490.
25. O'Brien L, Roberts B, Andrew PW. *Activation of anti-mycobacterial activity of macrophages and mechanisms of anti-mycobacterial activity*. Curr Top Microbiol Immunol 1995; 215: 97-124.
26. Trinchieri G. *Cytokines acting on or secreted by macrophages during intracellular infection (IL-10, IL-12, IFN-gamma)*. Curr Opin Immunol 1997; 9: 17.
27. Carter LL, Dutton RW. *Type 1 and Type 2: a fundamental dichotomy for all cell subsets*. Curr Opin Immunol 1996; 8: 336.
28. Romagnani S. *Lymphokine production by human T cells in disease states*. Ann Rev Immunol 1994; 12: 227-257.
29. Jouanguy E, Lamhamedi-Cherradi S, Lammass D, Dorman SE, Fondaneche SC, Dupuis S, et al. *A human IFNGR1 small deletion associated with dominant susceptibility to mycobacterial infection*. Nature Genet 1999; 4: 370.
30. Newport MJ, Huxley CM, Huston S, Hawlowicz CM, Oostra BA, Williamson BR, et al. *A mutation in the interferon- γ -receptor gene and susceptibility to micobacterial infection*. N Engl J Med 1996; 335: 1941-1949.
31. De Jong R, Altare F, Haagen IA, Elferink DG, Boer T, Van Breda VPJ, et al. *Severe mycobacterial and salmonella infections in interleukin-12 receptor-deficient patients*. Science 1998; 280: 1435.
32. Altare F, Durandy A, Lammass D, Emile JF, Lamhamedi S, Le Diest F, et al. *Impairment of mycobacterial immunity in human interleukin-12 receptor deficiency*. Science 1998; 280: 1432.
33. Trowsdale J, Ragousis J, Campell RD. *Map of the human major histocompatibility complex (MHC)*. Immunol Today 1991; 12: 443-446.
34. Beck S, Geraghty D, Inoko H, Rowen L. *Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex*. Nature 1999; 401: 921-923.
35. Nepom G, Nepom B. *The major histocompatibility complex*. In: Klippel J, Dieppel P, editors. *Rheumatology*. USA: Mosby, 1994: 12.1-12.2.
36. Haynes BF, Pantaleo G, Fauci AS. *Toward an understanding of the correlates of protective immunity to HIV infection*. Science 1996; 271: 324-328.
37. Taylor ML, Pérez MA, Yamamoto FJK, Granados J. *Immunologic, genetic and social human risk factors associated to histoplasmosis: Studies in the state of Guerrero, Mexico*. Mycopathologia 1997; 138: 137-141.
38. Rajalingam R, Mehra NK, Jain RC, Myneedu VP, Pande JN. *Polymerase chain reaction-based sequence-specific oligonucleotide hybridization analysis of HLA class II antigens in pulmonary tuberculosis: Relevance to chemotherapy and disease severity*. J Infect Dis 1996; 173: 669-676.
39. Mitchison DA. *Drug resistance in mycobacteria*. Br Med Bull 1984; 40: 84-90.
40. Khor M, Lowrie DB, Coates ARM, Mitchison DA. *Recombinant interferon- γ and chemotherapy with isoniazid and rifampicin in experimental murine tuberculosis*. Br J Exp Pathol 1986; 67: 587-596.
41. Terán-Escandón D, Terán-Ortiz L, Camarena OA, González-Ávila G, Vaca-Marín MA, Granados J, et al. *Human leukocyte antigen-associated susceptibility to pulmonary tuberculosis*. Chest 1999; 115: 428-433.
42. Brown JH, Jardetsky TS, Gorga JC. *Three dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1*. Nature 1993; 364: 33-39.
43. Stern LJ, Brown JH, Jardetsky. *Crystal structure of the human class II MHC protein HLA-DR1 complexed with an influenza virus peptide*. Nature 1994; 368: 215-221.
44. Beutler B, Cerami A. *The biology of cachectin/TNF- α primary mediator of the host response*. Annu Rev Immunol 1989; 7: 625-655.
45. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM, Bernheim HA, Beutler B, Cerami A, et al. *Tumor necrosis factor (Cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin-1*. J Exp Med 1986; 163: 1433-1450.
46. Dayer JM, Beutler B, Cerami A. *Cachectin/TNF stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts*. J Exp Med 1985; 162: 2163-2168.
47. Klebanoff SJ, Vadas MA, Harlan JA, Sparks LH, Gamble JR, Agosti JM, et al. *Stimulation of neutrophils by tumor necrosis factor*. J Immunol 1986; 136: 4220-4222.
48. Pfizenmaier K, Scheurich P, Schüter C, Krönke M. *Tumor necrosis factor enhances HLA-A, B, C and HLA-DR genes expression in human tumor cells*. J Immunol 1987; 138: 975-980.
49. Kehr JH, Miller A, Fauci AS. *Effect of tumor necrosis factor α on*

- mitogen-activated human B cells. *J Exp Med* 1987; 166: 786.
50. Yokota S, Geppert TD, Lipsky PE. Enhancement of antigen and mitogen-induced human T lymphocyte proliferation by tumor necrosis factor- α . *J Immunol* 1988; 140: 531-536.
51. Sung SS, Bjorn Dahl JM, Wang CY, Kao HT, Fu SM. Production of tumor necrosis factor/cachectin by human T cell lines and peripheral blood T lymphocytes stimulated by phorbol myristate acetate and anti-CD3 antibody. *J Exp Med* 1988; 167: 937-953.
52. Sung SS, Jung LKL, Walters JA, Chen W, Wang CY, Fu SM. Production of tumor necrosis factor/cachectin by human B cell lines and tonsillar B cells. *J Exp Med* 1988; 168: 1539-1551.
53. Spies T, Morton CC, Nedospasov SA, Fiers W, Pious D, Strominger JL. Genes for the tumor necrosis factors α and β are linked to the human major histocompatibility complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 8699-8704.
54. Arnett FC. Genetic aspects of human lupus. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 63: 4-6.
55. Jacob CO. Tumor necrosis factor α in autoimmunity: Pretty girl or old witch? *Immunol Today* 1992; 4: 122-125.
56. Wilson AG, Di Giovine FS, Blakemore AIF, Duff GW. Single base polymorphism in the human tumor necrosis factor α (TNF- α) gene detectable by NcoI restriction of PCR product. *Hum Mol Genet* 1992; 1: 353.
57. Wilson AG, Symons JA, McDowell TL, McDevitt HO, Duff GW. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor α promoter on transcriptional activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3195-3199.
58. Levin M, Newport MJ, D'Souza S, Kalabalikis P, Brown IN, Lenicker HN, et al. Familial disseminated atypical mycobacterial infection in childhood: a human mycobacterial susceptibility gene? *Lancet* 1995; 345: 79-83.
59. Vidal SM, Pinner E, Lepage P, Gauthier S, Gros P. Natural resistance to intracellular infections: Nramp1 encodes a membrane phosphoglycoprotein absent in macrophages from susceptible (Nramp1 D169) mouse strains. *J Immunol* 1996; 157: 3559.
60. Cellier M, Prive G, Belouchi A, Kwan T, Rodrigues V, Chia W, et al. Nramp defines a family of membrane proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 10089-10093.
61. Cellier M, Govoni G, Vidal S, Kwan T, Groulx N, Liu J, et al. Human natural resistance-associated macrophage protein: cDNA cloning, chromosomal mapping, genomic organization, and tissue-specific expression. *J Exp Med* 1994; 180: 1741-1752.
62. Liu J, Fujiwara TM, Buu NT, Sanchez FO, Cellier M, Paradis AJ, et al. Identification of polymorphisms and sequence variants in the human homologue of the mouse natural resistance-associated macrophage protein gene. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 845.
63. Braun MC, Lahey E, Kelsall BL. Selective suppression of IL-12 production by chemoattractants. *J Immunol* 2000; 164: 3009-3017.
64. Long GU, Tseng S, Horner RM. Control of Th2 polarization by the chemokine monocyte chemoattractant protein-1. *Nature* 2000; 404: 407-411.
65. Rutledge BJ, Rayburn H, Rosenberg R. High level monocyte chemoattractant protein-1 expression in transgenic mice increases their susceptibility to intracellular pathogens. *J Immunol* 1995; 155: 4838-4843.
66. Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: A new classification system and their role in immunity. *Immunity* 2000; 12: 121-127.
67. Ugucconi M. Actions of the chemotactic cytokines MCP-1, MCP-2, MCP-3, RANTES, MIP-1 α and MIP-1 β on human monocytes. *Eur J Immunol* 1995; 25: 64-69.
68. Opdenakker G, Pierre F, Nys G. The human MCP-3 gene (SCYA7): Cloning, sequence analysis, and assignment to the -cc chemokine gene cluster on chromosome 17q11.2-q12. *Genomics* 1994; 21: 403-408.
69. Rovin BH, Lu L, Saxena R. A novel polymorphism in the MCP-1 gene regulatory region that influences MCP-1 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 259: 344-348.
70. Lin Y, Gong J, Zhang M. Production of monocyte chemoattractant protein 1 in tuberculosis patients. *Infect Immun* 1998; 66: 2319-2322.
71. Kashara K, Tobe T, Tomita M. Selective expression of monocyte chemotactic and activating factor/monocyte chemoattractant protein 1 in human blood monocytes by Mycobacterium tuberculosis. *J Infect Dis* 1994; 170: 1238-1247.
72. Greelund AC, Farrar MA, Viviano BL, Schreiber RD. Ligand-induced IFN gamma receptor tyrosine phosphorylation couples the receptor to its signal transduction system. *EMBO J* 1994; 13: 1591-1600.
73. D'Souza S, Levin M, Faith A, Yssel H, Bennet B, Newport M, et al. Defective antigen processing associated with familial disseminated mycobacteriosis. *Clin Exp Immunol* 1996; 103: 35-39.
74. Jouanguy E, Altare F, Lamhamedi S, Revy P, Emile JF, Newport M, et al. Interferon- γ receptor deficiency in an infant with fatal bacille Calmette-Guérin infection. *N Engl J Med* 1996; 335: 1956-1961.
75. Chan J, Kaufmann SHE. Immune mechanisms of protection. In: Bloom BR, editor. *Tuberculosis: pathogenesis, protection and control*. Washington D.C: American Society for Microbiology Press, 1994; 389-415.
76. Orme IM, Roberts AD, Griffin JP, Abrams JS. Cytokine secretion by CD4 T lymphocytes acquired in response to Mycobacterium tuberculosis infection. *J Immunol* 1993; 151: 518-525.
77. Wong GH, Clark-Lewis I, McKimm-Breschkin L, Harris AW, Schrader JW. Interferon- γ induces enhanced expression of Ia and H-2 antigens on B lymphoid, macrophage and myeloid cell lines. *J Immunol* 1983; 131: 788-793.
78. Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *EASEB J* 1992; 6: 3051-3064.
79. Walker L, Lowrie DB. Killing of Mycobacterium microti by immunologically activated macrophages. *Nature* 1981; 293: 69-71.
80. Flesch IEA, Kaufmann SHE. Activation of tuberculostatic macrophage functions by gamma interferon, interleukin-4, and tumor necrosis factor. *Infect Immun* 1990; 58: 2675.
81. Cooper AM, Dalton DK, Stewart TA, Griffin JP, Russell DG, Orme IM. Disseminated tuberculosis in interferon γ gene-disrupted mice. *J Exp Med* 1993; 178: 2243-2247.
82. Denis M. Killing of Mycobacterium tuberculosis within human monocytes: activation by cytokines and calcitriol. *Clin Exp Immunol* 1991; 84: 200-206.
83. Nathan CF, Murray HW, Wiebe ME, Rubin BY. Identification of interferon- γ as the lymphokine that activates human macrophage oxidative metabolism and antimicrobial activity. *J Exp Med* 1983; 158: 670-689.
84. Rook GAW, Steele J, Fraher L. Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of Mycobacterium tuberculosis by human monocytes. *Immunology* 1986; 57: 159-163.
85. Klier SA, Umesono K, Mangelsdorf DJ, Evans RM. Retinoic X receptor interacts with nuclear receptors in retinoic acid, thyroid hormone and vitamin D3 signalling. *Nature* 1992; 355: 446.
86. Cippitelli M, Santoni A. Vitamin D3: a transcriptional modulator of the interferon-gamma gene. *Eur J Immunol* 1998; 28: 3017.
87. D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, Mazeo D, Di Lucia D, Lang R, et al. Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Involvement of NF-KappaB downregulation in transcriptional repression of p40 gene. *J Clin Invest* 1998; 101: 252.
88. Roy S, Frodsham A, Hazra SK, Mascie-Taylor CG, Hill AV. Association of vitamin D receptor genotype with leprosy type. *J Infect Dis* 1999; 179: 187.